



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) 1585 49

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D 487/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2299 050

(22) 13.05.81

(44) 19.01.83

- (71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR, BERLIN; DD;
(72) KOTTKE, KARL, DR. RER. NAT.; KUEHMSTEDT, HANS, PROF. DR. SC. NAT.;
HAGEN, VOLKER, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; RENNER, HELGA, DR. RER. NAT. DIPL.-BIOL.; DD;
SCHNITZLER, STEPHAN, DR. SC. MED.; DD;
(73) siehe (72)
(74) ADW DER DDR, WIRKSTOFFFORSCHUNG, 1136 BERLIN, ALFRED-KOWALKE-STR. 4

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,4,7,9-VERSCHIEDEN SUBSTITUIERTEN
4,5-DIHYDRO-S-TRIAZOLO(4,3-A)CHINAZOLIN-5-ONEN

(57) Die Erfindung bezieht sich auf die PS DD-WP 139715 und betrifft ein Verfahren zur Herstellung der obengenannten Verbindungen der allgemeinen Formel I und II. Das Ziel ist es, biologisch aktiv 1,4,7,9-verschieden substituierte 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-one herzustellen. Erfindungsgemäß werden die Verbindungen hergestellt, indem man substituierte 2-Hydrazino-3,4-dihydro-chinazolin-4-one mit gegebenenfalls aktivierten Säurederivaten unter oxydativer Cyclisierung bzw. unter Schmelzbedingungen oder in organischen Lösungsmitteln umsetzt. Die Verbindungen von der allgemeinen Formel I, II und deren Zwischenprodukte sind mögliche Diuretika und Antianaphylaktika. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

PD-5882-66-BD

09/980,540

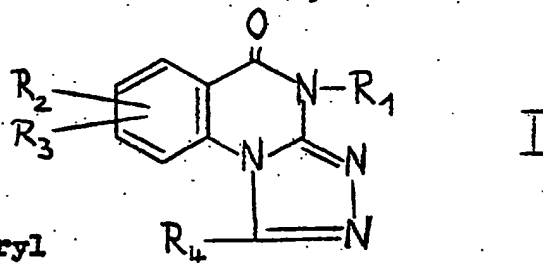
229905 0

- 1 -

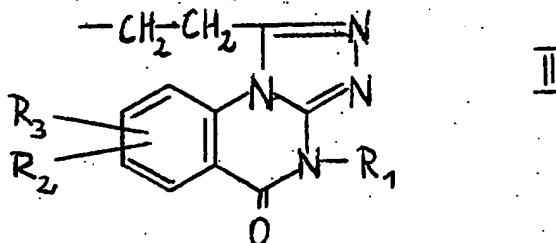
Verfahren zur Herstellung von 1,4,7,9-verschieden substituierten 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-onen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,4,7,9-verschieden substituierten 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-onen der Formel I, in der



R₁ = H, Alkyl, Aryl
 R₂, R₃ = H, Alkyl, Halogen, SH, OH, O-alkyl, S-alkyl
 R₄ = H, Alkyl, Halogenalkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl, SO₂-alkyl, NH₂, SCH₃, Aryl, (CH₂)_n-COO-alkyl (n = 0...2) sowie II



bedeuten.

Unter diesen Verbindungen gibt es solche mit diuretischen und antianaphylaktischen Eigenschaften. Die Erfindung ist in der Pharmazeutischen Industrie anwendbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-one werden herge-

stellt, indem man 2-Hydrazin -3,4-dihydrochinazolin-4-on mit geg benenfalls aktivierten Säurederivaten unter oxydativer Cyclisierung bzw. Schmelzbedingungen oder in organischen Lösungsmitteln umsetzt (DD-WP 139 715).

Es ist allgemein bekannt, daß heterocyclische Hydrazinoverbindungen, deren Hydrazinogruppe in Nachbarschaft zum Ringstickstoffatom steht, mit Bromcyan, Thiophosgen, Phenylcyansäureestern, Dicarbonsäurediestern, halogensubstituierten Carbonsäurehalogeniden und Carbonsäuren unter Angliederung eines 1,2,4,-Triazolringes reagieren (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, B.X/2, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1967;

Ger.Offen. 2 444 510, C.A. 78, 159695 n (1973);

Ger.Offen. 2 220 694, C.A. 78, 84418 p (1973);

Ger.Offen. 2220 716, C.A. 78, 29844 z (1973);

Ger. Offen. 2 220 612, C.A. 78, 29839 b (1973);

U.S. 4 141 902, C.A. 91, 5253 g (1979);

Japan Kokai 74 134 639, C.A. 82, 171102 g (1975);

DD-WP 1 26 390, vergl. Westphal, G. und Mitarb.

Pharmazie 32, 687 (1977)).

Dicarbonsäurediester können mit Hydrazinoheterocyclen auch heterocyclisch bisubstituierte Alkanderivate ergeben (Potts, K.T. und H.R. Burton, J. org. Chemistry 31, 251 (1966); Westphal, G. und Mitarb. loc. cit.).

Carbonsäuren können mit Hydrazinoheterocyclen auch zu den entsprechenden Acylderivaten reagieren (Birrr, E. und W. Walther, Chem. Ber. 86, 1401 (1953); Potts, K. T. und E. G. Brügel, J.org. Chemistry 35, 3448 (1970)).

Hydroxytriazoloheterocyclen lassen sich durch Oxidation von Triazoloheterocyclen mit Selendioxid in Nitrobenzol gewinnen (Iwao, M. und T. Kuraishi, J. Heterocycl. Chem. 13, 639 (1976)).

Es ist allgemein bekannt, Alkylmercaptoverbindungen von Heterocyclen ohne Entschwefelung zu Sulfonen zu oxidieren (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, B. IX, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1955 ; Postowski, I. Ja. und Mitarb. Chem. pharmaz. Journal (Russ.) 1980, 50).

Inzwischen wurde über einige 2-Alkylsulfonyl-3- α -naphthyl-3,4-dihydrochinazolin-4-one berichtet (Rao, R. P., B. Sharma und N. Zaidi, Acta Ciencia Indica 4, 254 (1978)).

Auch ist bekannt, daß 2-Hydrazino-3-amino-3,4-dihydrochinazolin-4-one mit 1,2-Diketonen zu Tetrazepinochinazolin-4-on-Derivaten reagieren (Singh, V. K. und K. C. Joshi, J. Indian chem. Soc. 55, 928 (1978) ; vergl. Gupta, C. N., A. P. Bhaduri und N. M. Khanna, J. med. Chem. 11, 392 (1968)). Sie sollen ZNS-Wirkungen haben.

4-unsubstituierte 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-one, aus dem 2-Hydrazino-3,4-dihydrochinazolin-4-on mit verschiedenen Agenzien hergestellt, sind Stabilisatoren für photographische Emulsionen (Brit. P. 874 204). Über Tetrazolo(1,5-a)chinazolin-5-one ist in neuerer Zeit viel berichtet worden. Sie sollen bronchodilatatorisch, antianaphylaktisch, fungicid, bactericid, antiinflammatorisch und analgetisch wirken

(Ger. Offen. 2 539 396, C.A. 85, 5681 n (1976);

Japan Kokai 78 37 695, C.A. 89, 146 922 m (1978);

U.S. 4 085 213 , C.A. 89, 197 582 h (1978);

U.S. 4 085 212 , C.A. 89, 197 583 j (1978);

Japan Kokai 77 23 097 , C.A. 88, 70478 c (1978);

Japan Kokai 78 12 893 , C.A. 89, 43477 r (1978).

Ferner sind in neuerer Zeit eine Reihe antihypertonisch und antirheumatisch wirkende Triazolochinazoline und zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I isomere, aber anders anellierte Triazolochinazolone hergestellt

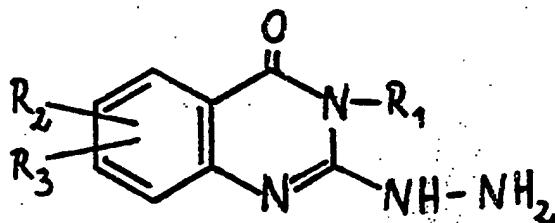
worden (Enany, M.El und S.Botrom, Pharmazie 36,62 (1981);
 Leistner, S. und G. Wagner, Pharmazie 35,582 (1980);
 Japan Kokai 76 100 098 , C.A. 86,121 364 j (1977);
 U.S. 3 850 932 , C.A. 82,140 175 d (1975);
 Wagner, E.R., J.org.Chemistry 38,2976 (1973);
 Twomey, D.Proc.R.Ir.Acand.76,79 (1976), C.A.85,46579d(1976);
 Sutherland, D.R. und G.Tennant, J.chem.Soc.Perkin Trans
4,534 (1974);
 Ger.Offen. 2508 333, C.A. 83,206322 d (1975)).
 4-Aryl-4,5-dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-one
 zeigen allerdings bei nicht eindeutiger Dosis-Wirkungs-
 relation diuretische und antianaphylaktische Wirkungen
 (Göres, E. und Mitarb., Pharmazie 34,330 (1979); Renner,
 H. und Mitarb., Pharmazie 35,802 (1980)).

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist, biologisch aktive 1,4,7,9
 verschieden substituierte 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)
 chinazolin-5-one (I) und Verbindungen der allgemeinen
 Formel (II) herzustellen.

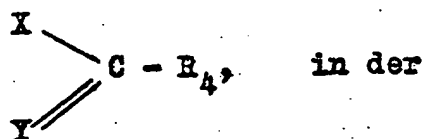
Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I und II
 hergestellt, indem man 2-Hydrazino-3,4-dihydrochinazolin
 -4-one der allgemeinen Formel III,



III

in der R_1 = H, Alkyl, Aryl (substituiert)
 R_2, R_3 = H, Halogen, Alkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl
 bedeuten, mit ggf. aktivierten Säurederivaten der Formel



$x = \text{H}, \text{OH}, \text{Halogen}, \text{O-alkyl}, \text{OOC-CH}_3, \text{NH}_2$

$y = \text{O}, \text{S}, (\text{OC}_2\text{H}_5)_2, \text{Aryl-N=},$

$\text{R}_4 = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{Aryl}, \text{O-alkyl}, (\text{CH}_2)_n - \text{COO-alkyl} (n = 0 \dots 2),$
 Halogen, Halogenalkyl, NH_2 und

$(x, \text{R}_4) = \text{O}, \text{S}$

bedeuten, unter Schmelzbedingungen bzw. oxidativer Cyclisierung oder in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen, umgesetzt. Die Verbindungen (I, $\text{R}_4 = \text{Alkyl}$) können durch Umsetzung der Verbindungen III mit Carbonsäuren ($\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{COOH}$; $n = 0 \dots 2$) unter Rückflußbedingungen erhalten werden (Tab. 1, 2). Mit Buttersäure und Valeriansäure unter Rückflußbedingungen werden aus den Verbindungen III nur die entsprechenden 2-Acylhydrazino-3-aryl-3,4-dihydrochinazolin-4-one erhalten (Tab. 3). Sehr schnell, bei sehr guten Ausbeuten, verläuft die Umsetzung der Verbindungen III mit Säurehalogeniden ($\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{COCl}$) in den entsprechenden Säuren als

Lösungsmittel unter Rückfluß (z.B. Buttersäurechlorid in Buttersäure) zu den Verbindungen ($I, R_4 = \text{Alkyl}$, Tab. 2,4). Halogensubstituierte Carbonsäurehalogenide können mit den Verbindungen III in den entsprechenden unsubstituierten Carbonsäuren (z.B. 2-Chlorpropionsäurechlorid in Propionsäure) als Lösungsmittel unter Rückfluß zu den Verbindungen ($I, R_4 = \text{Halogenalkyl}$, Tab. 2,4) umgesetzt werden. Die halogensubstituierten Carbonsäurehalogenide reagieren schneller als die unsubstituierten Carbonsäuren mit den Verbindungen III; Umacylierungen finden nicht statt, Substanzgemische werden nicht erhalten.

Die Verbindungen vom Typ ($I, R_4 = \text{SH}$) können in Tetrahydrofuran mit Thiophosgen aus den Verbindungen III in sehr schneller Reaktionsfolge, bei sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Tab. 1,2).

Wie in der Haupterfindung beschrieben, werden die Verbindungen ($I, R_4 = \text{alkyl}$) synthetisiert (Tab. 1,5).

Die Verbindungen ($I, R_4 = -\text{SO}_2\text{-alkyl}$) werden durch Oxidation der Verbindungen ($I, R_4 = \text{S-alkyl}$) mit H_2O_2 oder KMnO_4 in Eisessig bei Wasserbadtemperatur dargestellt (Tab. 6).

Mit sehr guten Ausbeuten verläuft die Reaktion der Verbindungen III mit Bromcyan in Methanol unter Rückfluß zu den Verbindungen vom Typ ($I, R_4 = \text{NH}_2$).

Dicarbonsäuredialkylester ($x = \text{O-alkyl}; y = \text{O}; R_4 = (\text{CH}_2)_n\text{-COO-alkyl}; n = 0-2$) zeigen bei der Reaktion mit den Verbindungen III im Überschuß unter Rückfluß ein unterschiedliches Verhalten.

Bei der Umsetzung von Oxalsäurediethylester bzw. Malonsäurediethylester mit den Verbindungen III entstehen wie in der Haupterfindung angegeben ausschließlich die Verbindungen ($I, R_4 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ bzw. $R_4 = \text{CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$, Tab. 1,2,7). Bei der Reaktion der Verbindungen III mit Bernsteinsäurediethylester entstehen j nach o-, m-, p-Substitution am Arylrest R_1 Verbindungen vom Typ ($I, R_4 = (\text{CH}_2)_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$)

- 7 -

bzw. Verbindungen vom Typ II (Tab. 8).

Die in Tab. 9 aufgeführten Verbindungen ($x, R_4 = S; y = \text{Aryl}; N =$) werden, wie in der Haupterfindung beschrieben, erhalten. Sie können, wie in der Haupterfindung angegeben, thermisch in die Verbindungen ($I, R_4 = SH$) überführt werden. Die entsprechenden Semicarbazidderivate ($x, R_4 = O; y = \text{Aryl}; N =$) werden durch Umsetzung der Verbindungen III mit Arylisocyanaten in Benzen als Lösungsmittel unter Rückfluß dargestellt (Tab. 9). Die Semicarbazidderivate lassen sich dagegen nicht thermisch in die Verbindungen ($I, R_4 = OH$) umsetzen.

Die Tabellen 10 und 11 enthalten die Strukturen, die entweder mit der aktiven oder der passiven kutanen Anaphylaxie bei Ratten geprüft wurden. Es ist abzuleiten, daß sowohl bei lokaler (PCA) als auch bei oraler Applikation (ACA) bei einigen Vertretern deutliche anti-anaphylaktische Effekte nachzuweisen sind, wenngleich sich aus den bisherigen Ergebnissen ganz offenbar keine Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten lassen.

- 8 -

Ausführungsbeispiele

1. Reaktion der Hydrazinoverbindungen (III) mit Carbonsäuren

5 g Hydrazinoderivat (III) werden mit 30 ml Carbonsäure ($C_nH_{2n+1}COOH$; $n=0-4$) 5 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionslösung mit Eiswasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Mit Ameisensäure, Essigsäure und Propionsäure entstehen die Verbindungen ($I, R_4=Alkyl$) in Tab. 1, 2, und 4. Bei Reaktion mit Buttersäure und Valeriansäure entstehen die Verbindungen in Tab. 3.

2. Umsetzung der Hydrazinoverbindungen (III) mit Arylhalogeniden in den entsprechenden Carbonsäuren

0,01 Mol Hydrazinoderivat (III) werden in 10 ml Carbonsäure ($C_nH_{2n+1}COOH$; $n=1-4$) gelöst und mit 0,01 Mol Carbonsäurechlorid versetzt (z.B. 10 ml Valeriansäure und 0,6 g Valeriansäurechlorid). Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und danach in Eiswasser gegeben. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert (Tab. 2, 4; $I, R_4=Alkyl$, Halogenalkyl).

3. Reaktion der Hydrazinoderivate (III) mit Thiophosgen

0,01 Mol III werden fein zerrieben, in 20 ml heißen Tetrahydrofuran gelöst bzw. suspendiert und zu einer unter Rückfluß befindlichen Lösung aus 0,83 ml Thiophosgen in 20 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die zunächst klare, rote Lösung beginnt zu sieden, und nach ca. 10 Minuten fällt das Mercaptan aus. ($I, R_4=SH$; Tab. 1, 2).

4. Oxidation der Thioether ($I, R_4 = S\text{-alkyl}$) zu Sulfonen

($I, R_4 = SO_2\text{-alkyl}$)

- a.) 0,16 Mol Thioether (Tab. 5) werden in 100 ml Eisessig suspendiert bzw. gelöst. 20 ml H_2O_2 werden hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 4 h unter Rückfluß im Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen der Reaktionslösung fallen die Verbindungen ($I, R_4 = SO_2\text{-alkyl}$) aus (Tab. 6).
- b.) 0,16 Mol Thioether werden in 100 ml Eisessig gelöst bzw. suspendiert, 0,5 g $KMnO_4$ werden hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 2 h geschüttelt. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml Wasser verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfitlösung entfärbt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert.

5. Reaktion der Hydrazinoderivate (III) mit Bromcyan

0,01 Mol III werden fein zerrieben und in 50 ml Methanol gelöst bzw. suspendiert. Zu dieser Mischung gibt man 1,1 g Bromcyan und läßt 1 h bei Zimmertemperatur stehen. Danach wird unter Rückfluß 6 h auf dem Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert, die ausgefallene Substanz ($I, R_4 = NH_2$) abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und umkristallisiert (Tab. 1).

6. Reaktion der Hydrazinoderivate (III) mit Dicarbonsäuredialkylester

- a.) 0,01 Mol Hydrazinoderivat (III) werden mit wenig Oxalsäurediethylester bzw. Malonsäurediethylester überschichtet und im Metallbad bei $180^\circ C$ 5 h unter Rückfluß erhitzt. Danach gibt man zum Reaktionsgemisch die gleiche Menge Methanol und saugt die ausgefallenen Verbindungen ab. Sie werden mit

Methanol gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.
Es entstehen ausschließlich die Verbindungen
(I, $R_4 = (CH_2)_n - COO - \text{alkyl}$; $n = 0, 1$; Tab. 1, 2, 7).

b.) 0,01 Mol Hydrazinoderivat (III) werden mit wenig
Bernsteinsäurediethylester überschichtet und, wie unter
a.) beschrieben, umgesetzt. Danach wird die
Reaktionslösung auf -20°C abgekühlt und der aus-
gefallene Niederschlag 1 abgesaugt. Das Filtrat
wird mit Methanol verdünnt und es bildet sich der
Niederschlag 2 (Tab. 8). Bei o-Substitution am Aryl-
rest R_1 der Verbindungen III entstehen ausschließlich
die Verbindungen (II).

Bei m-Substitution am Arylrest R_1 der Verbindungen III
entstehen ausschließlich die Verbindungen
(I, $R_4 = CH_2 - CH_2 - COO - \text{alkyl}$).

Bei p-Substitution am Arylrest R_1 der Verbindungen III
besteht der Niederschlag 1 aus den Verbindungen
(I, $(CH_2)_2 - COO - \text{alkyl}$) und der Niederschlag 2 aus den
Verbindungen II.

7. Umsetzung der Hydrazinoderivate (III) mit Arylisocyanaten

0,01 Mol Hydrazinoderivat (III) werden mit 0,01 Mol Aryl-
isocyanat in 20 - 30 ml Benzen 1 h unter Rückfluß erhitzt.
Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird die ausgefallene
Substanz abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert (Tab. 9)

8. Testungen auf antianaphylaktische Wirkungen

a.) Passive kutane Anaphylaxie (PCA)

Alle Versuche wurden an weiblichen, 150-200 g schweren Wistarratten vorgenommen. Die PCA erfolgte nach Ovary (Ovary, Z., Methods med. Res. 10, 158 (1964) mit Antiseren, die durch Immunisierung von Ratten mit Ovalbumin und Bordetella-pertussis-Vakzine als Adjuvans gewonnen wurden (nach Mota, I., Immunology 7, 681 (1964)).

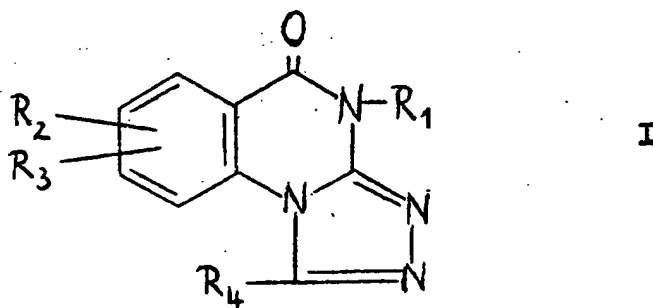
Die passive Sensibilisierung erfolgte mit einer Antiserumkonzentration, die bei Kontrolltieren nach einer Latenzzeit von 48 h einen Farbfleck von 12 bis 15 mm Durchmesser ergab. Antigen und Testsubstanz wurden zusammen i.c. appliziert. Nach einer Reaktionszeit von 30 min wurden die Tiere getötet und die Farbflecke vermessen. Eine eventuelle Hemmwirkung wurde an jeweils 6 Ratten geprüft.

b.) Aktive kutane Anaphylaxie (ACA)

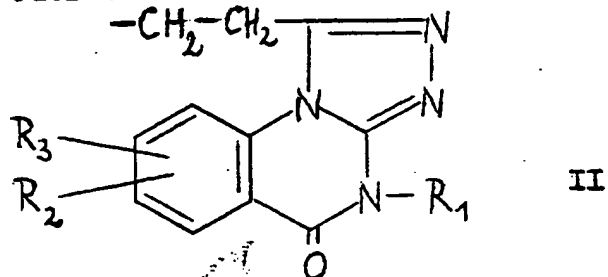
Es wurde eine von Herzig und Mitarb. (Herzig, D.J., P.R. Schumann, E.J. Kusner, L. Robichaud, R.E. Giles, B. Dubnick, M.v. Strandtmann, S. Klutchko, M.P. Cohen und J. Shavel jr., in Immunopharmacology, :M.E. Rosenthale und H.C. Mansman (Hrsg.), Spectrum Publ., S. 103, New York-Toronto-London-Sydney 1975) beschriebene Methode geringfügig modifiziert. Am 14. d. nach Immunisierung nach Immunisierung erhielten die Ratten Evans blue i.v. und unmittelbar danach an drei Stellen auf einer Seite des rasierten Rückens jeweils 5 µg Ovalbumin i.c. injiziert. Nach 20 min wurde die zu testende Substanz oral appliziert. Nach 30 min erfolgte die Antigeninjektion auf der kontralateralen Seite des Rückens, so daß nach weiteren 20 min Kontroll- und Testflecke direkt verglichen werden konnten.

Erfindungsanspruch

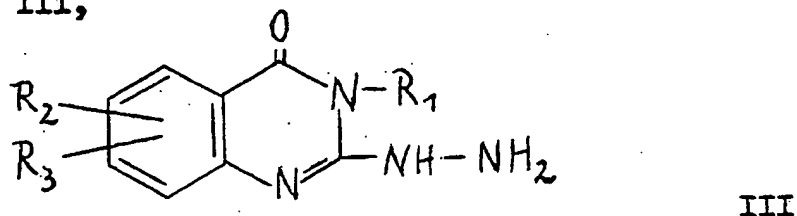
Verfahren zur Herstellung von 1,4,7,9-verschieden substituierten 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-onen der Formel I, in der



- R_1 = H, Alkyl, Aryl
 R_2, R_3 = H, Alkyl, Halogen, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl
 R_4 = H, Alkyl, Halogenalkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl, SO_2 -alkyl, NH_2 , SCN, Aryl, $(CH_2)_n - COO - alkyl$ ($n = 0 \dots 2$) oder den Rest II

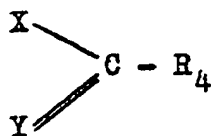


bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel III,



- in der R_1 = H, Alkyl, Aryl,
 R_2, R_3 = H, Halogen, Alkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl

bedeuten, mit Derivaten der Formel



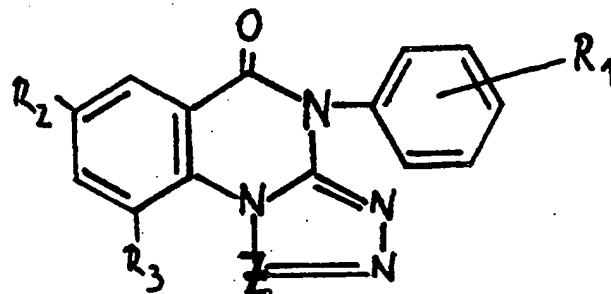
worin X, Y, R₄ die nachstehend genannte Bedeutung haben,

Beispiel	X	Y	R ₄
Ameisensäure	OH	O	H
Orthoameisenester	OC ₂ H ₅	(OC ₂ H ₅) ₂	H
Essigsäureanhydrid	OOC-CH ₃	O	CH ₃
Acetaldehyd	H	O	CH ₃
Acetylchlorid	Cl	O	CH ₃
Benzoylchlorid	Cl	O	C ₆ H ₅
Benzaldehyd	H	O	C ₆ H ₅
Harnstoff	NH ₂	O	NH ₂
Chlorameisensäure- ester	Cl	O	O-alkyl
Schwefelkohlenstoff	(X, R ₄) = S	S	
Phenylsenföhl	(X, R ₄) = S	C ₆ H ₅ -N==	
Dicarbonsäureester	O-alkyl	O	(CH ₂) _n -COO-alkyl (n = 0...2)
Carbonsäuren	OH	O	Alkyl
C _n H _{2n+1} COOH (n = 0...3)			
Carbonsäurehalogenide	Cl	O	Alkyl, Halogen- alkyl
C _n H _{2n+1} COCl (n = 0...3)			
Thiophosgen	Cl	S	Cl
Halogenocyan	Halogen	(Y, R ₄)	
Arylisocyanate	(X, R ₄) = O	Aryl-N=	
Arylisothiocyanate	(X, R ₄) = S	Aryl-N=	

unter Schmelzbedingungen bzw. oxidativer Cyclisierung oder in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen, umgesetzt.

Hierzu 13 Seiten Tabellen

Tab.1

 $R_2, R_3 = H$

R_1	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
3-CH ₃ -	CH	255-259(a)	94
	C-CH ₃	274-277(a)	60
	C-OH	321-322(a)	92
	C-SH	308-311(a)	98
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	207-211(a)	58
2-C ₂ H ₅ O-	CH	198-202(a)	98
	C-CH ₃	262-265(b)	53
	C-OH	324-327(a)	87
	C-SH	279-282(a)	74
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	180-182(a)	20
3-C ₂ H ₅ O-	CH	238-242(a)	98
	C-CH ₃	280-282(a)	46
	C-SH	316-318(c)	58
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	223-225(a)	82
4-n-C ₄ H ₉ O-	CH	255-256(a)	78
	C-CH ₃	296-298(a)	84
	C-OH	323-327(a)	97
	C-SH	303-305(d)	87
4-iso-C ₅ H ₁₁ O- (4-Isoamyloxy-)	CH	228-230(a)	87
	C-CH ₃	278-280(a)	80
	C-OH	303-305(e)	93
	C-SH	297-302(d)	90

229905 0

-15-

-9-

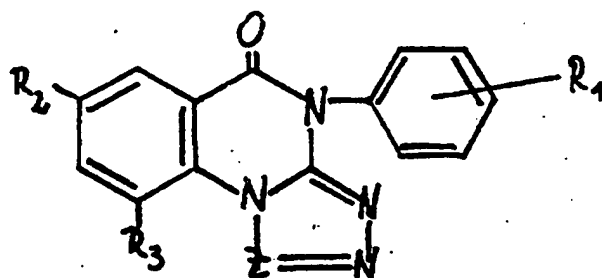
Fortsetzung der Tab. 1

R ₁	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
2,4-(CH ₃) ₂	CH	203-205(a)	86
	C-CH ₃	251-253(a)	87
	C-OH	292-294(a)	93
	C-SH	319-322(a)	97
	C-COOC ₂ H ₅	187-190(a)	72
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	189-192(a)	84
	C-CH ₂ -Cl	208-209(a)	50
2,3-(CH ₃) ₂	-C-CH ₂ -Cl	239-243(a)	83
	-C-SH	314-319(a)	96
	-C-SC ₂ H ₅	140-143(b)	86
	-C-S-n-C ₃ H ₇	181-185(b)	83
3,4-(CH ₃) ₂	CH	282-284(a)	85
	C-CH ₃	284-285(a)	87
	C-OH	310-312(a)	90
	C-SH	325-328(a)	85
	C-S-C ₂ H ₅	221-222(b)	50
	C-COOC ₂ H ₅	213-214(f)	30
4-Cl	C-NH ₂	328-332(b)	95
4-Br	C-NH ₂	> 310 Zers.(b)	98

- (a) n-Butanol
 (b) Ethanol
 (c) Pyridin/Methanol
 (d) Eisessig
 (e) Dioxan
 (f) DMSO
 (g) Benzol

- 10 -

Tab. 2



R ₁	R ₂	R ₃	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
H	Cl	H	CH	304-306(a)	84
			C-CH ₃	320-324(a)	74
			C-OH	343-347(a)	72
			C-SH	205-210(a)	69
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	128-130(b)	55
			C-COOC ₂ H ₅	93-95 (b)	50
			C-NH ₂	312-316(a)	95
			C-C ₂ H ₅	264-266(c)	76
			C-CHCl-CH ₃	130-133(c)	74
			C-CH ₂ Cl	220-224(c)	83
			C-n-C ₃ H ₇	100-102(c)	78
			C-n-C ₄ H ₉	115-118(c)	75
H	Br	H	CH	248-254(a)	64
			C-CH ₃	255-258(a)	90
			C-OH	247-252(a)	85
			C-SH	262-265(a)	94
			C-COOC ₂ H ₅	217-220(a)	47
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	193-198(a)	54
			C-NH ₂	333-336(a)	98
			C-C ₂ H ₅	260-263(c)	76
			C-CHCl-CH ₃	114-117(c)	70
			C-CH ₂ Cl	227-230(c)	85
			C-n-C ₃ H ₇	118-122(c)	78
			C-n-C ₄ H ₉	112-114(c)	79

229905 0

-17-

-18-

Fortsetzung der Tab. 2

R ₁	R ₂	R ₃	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
H	Br	Br	C-CH ₃	270-273(a)	82
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	360(b)	51
			C-OH	343-347(a)	91
			C-C ₂ H ₅	135-138(c)	66
			C-n-C ₃ H ₇	93- 97(c)	80
			C-n-C ₄ H ₉	76- 80(c)	85
4-Br	Br		CH	303-307(a)	85
			C-CH ₃	357-360(a)	95
			C-SH	308-311(a)	88
			C-COOC ₂ H ₅	112-116(c)	60
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	125-128(c)	57
			C-NH ₂	336-338(a)	95
			C-C ₂ H ₅	255-260(c)	83
			C-n-C ₄ H ₉	130-134(c)	78
			C-CH ₂ Cl	241-244(c)	75
			C-CHCl-CH ₃	185-189(c)	80
			C-OH	267-271(a)	78
			C-OH	360(a)	90
			C-SH	302-307(a)	81
			C-SH	226-228(a)	83
3-I	H	H	C-n-C ₃ H ₇	232-234(a)	88
4-I			C-n-C ₄ H ₉	238-240(a)	75
2-I			CH	215-220(a)	63
3-I			CH	310-317(a)	93
4-I	H	H	CH	286-290(a)	98
3-I			C-CH ₃	267-270(a)	99
3-I			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	208-211(a)	72
4-I			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	243-247(a)	46
H	I	H	CH	336-339(a)	95
			C-CH ₃	265-268(a)	100
			C-OH	277-281(a)	90

-18-

229905 0

-18-

- 12 -

Fortsetzung der Tab. 2

R ₁	R ₂	R ₃	Z	Schmb. °C	ausbeute %
H	I	H	C-SH	227-259(a)	80
			C-C ₆ H ₅	292-295(a)	85
			C-COOC ₂ H ₅	296-298(a)	65
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	194-197(a)	33
2-Cl			CH	218-221(c)	76
3-Cl			CH	220-225(c)	65
4-Cl			CH	278-281(d)	64
2-Cl			C-CH ₃	199-203(c)	76
3-Cl			C-CH ₃	246-249(c)	76
4-Cl	I	H	C-CH ₃	295-298(b)	55
2-Cl			C-OH	219-221(a)	75
3-Cl			C-OH	243-246(b)	78
2-Cl			C-SH	266-269(c)	77
3-Cl			C-SH	254-256(c)	80

(a) n-Butanol

(b) DMSO/H₂O

(c) Eisessig

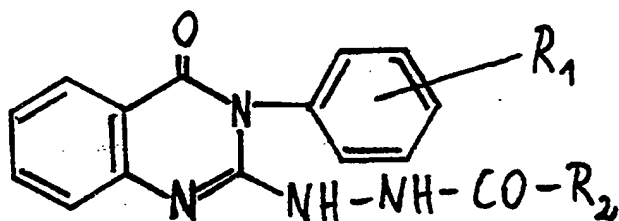
(d) Dioxan

- 13 -

-19-

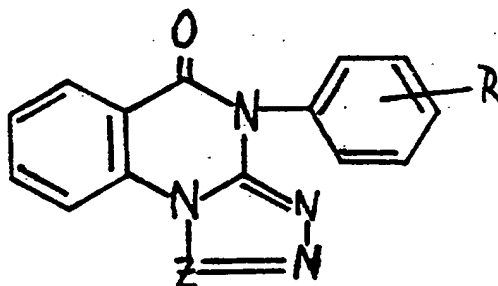
-13-

Tab. 3



R_1	R_2	Schmb. °C (Ethanol)	Ausbeute %
4-CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	262-264	64
4-Cl	CH ₃ (CH ₂) ₂	225-226	65
4-CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	220-222	50
4-Cl	CH ₃ (CH ₂) ₃	223-225	76

Tab. 4



R	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
3-Cl	C-C ₂ H ₅	239-241(a)	63
4-Cl	C-C ₂ H ₅	267-269(a)	94
2-Cl	C-n-C ₃ H ₇	243-244(a)	71
3-Cl	C-n-C ₃ H ₇	218-221(b)	94
4-Cl	C-n-C ₃ H ₇	233-234(b)	98
4-CH ₃	C-C ₂ H ₅	246-249(c)	85
4-Cl	C-CH ₂ -Cl	246-252(b)	76
4-F	C-n-C ₄ H ₉	205-206(c)	60

-14-

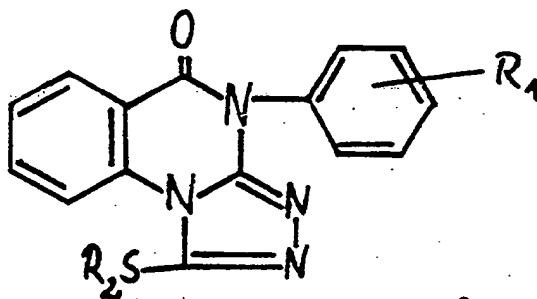
- 20 -

- 14 -

Fortsetzung der Tab. 4

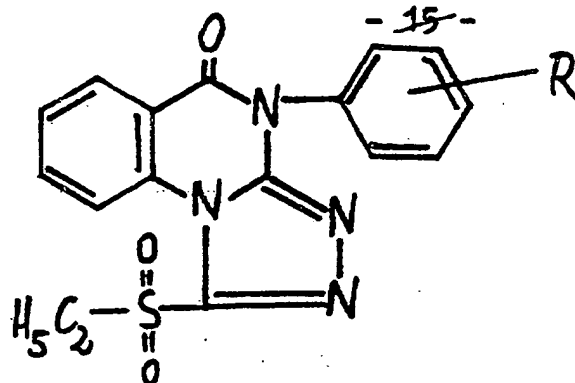
R	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
4-F	C-C ₆ H ₅	210-215(d)	79
4-CH ₃ O	C-n-C ₄ H ₉	203-205(c)	96
4-CH ₃ O	C-n-C ₃ H ₇	246-248(c)	94
(a)	Eisessig	(c)	Ethanol
(b)	n-Butanol	(d)	Methanol

Tab. 5



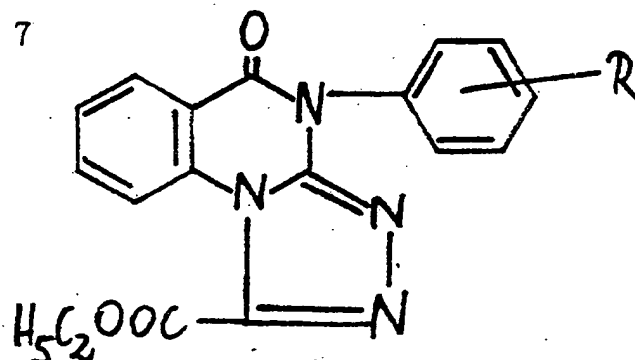
R ₁	R ₂	Schmb. °C (Ethanol)	Ausbeute %
4-Br	C ₂ H ₅	204-209	50
4-Cl	C ₂ H ₅	239-240	63
4-CH ₃	C ₂ H ₅	203-205	40
2-CH ₃	C ₂ H ₅	175-177	40
3-CH ₃ O	C ₂ H ₅	207-208	35
4-Cl	n-C ₃ H ₇	174-175	48
4-CH ₃ O	n-C ₃ H ₇	175-176	40
4-CH ₃	n-C ₃ H ₇	188-189	30
2-CH ₃	n-C ₃ H ₇	175-177	53
3-CH ₃ O	n-C ₃ H ₇	173-175	55
4-CH ₃	n-C ₄ H ₉	189-190	60
3-CH ₃ O	n-C ₄ H ₉	164-165	30

Tab. 6



R	Schmb. °C (Ethanol)	Ausbeute %
4-Cl	212-213	60
4-Br	226-227	56
4-F	247-248	62

Tab. 7

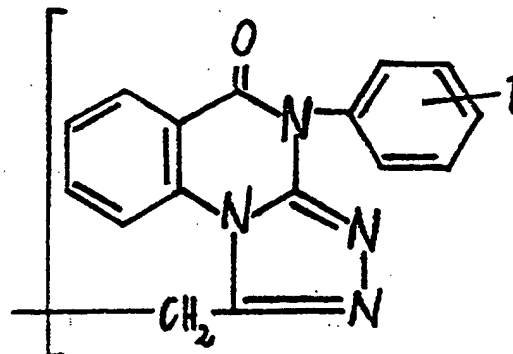
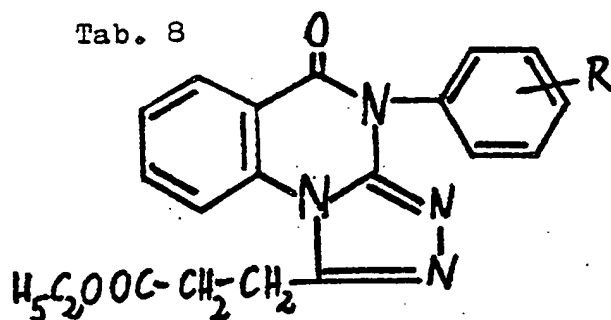


R	Schmb. °C (n-Butanol)	Ausbeute %
4-CH ₃	245-252	72
4-Cl	220-223	66
4-Br	225-228	56
4-CH ₃ O	226-230	78
2-CH ₃	142-143	43
2-Cl	164-168	49

- 22 -

- 16 -

Tab. 8



R	Schmb. °C (Dioxan)	Ausbeute	Schmb. °C	Ausbeute %
H	> 360	49	> 360 (n-Butanol)	4
4-CH ₃	> 360	27	258-262 (Dioxan/H ₂ O)	7
4-Cl	> 360	31	207-211 (Benzol/ Petrolether)	8
4-Br	> 360	23	212-218 (n-Butanol)	12
2-Cl	-	-	287-289 (n-Butanol)	65
2-Br	-	-	216-218 (Dioxan/H ₂ O)	46
3-Cl	> 325	32	-	-
3-CH ₃ O	> 360	26	-	-

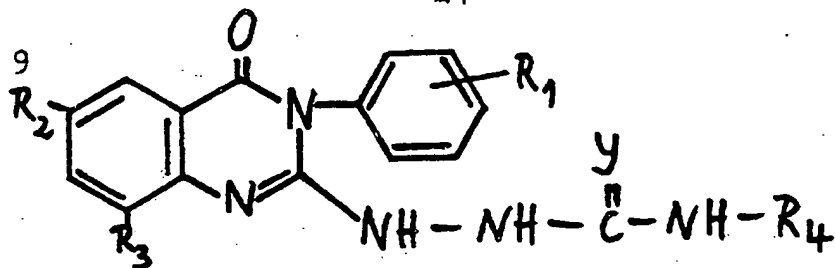
- 17 -

229905 0

-23-

-17-

Tab. 9



R_1	R_2	R_3	R_4	y Schmb. °C	Ausbeute %
4-Cl	H	H	C_6H_5	0 217-220(b)	91
4-Br	H	H	C_6H_5	0 338-341(d)	90
H	Br	H	C_6H_5	0 224-229(e)	87
H	Br	Br	C_6H_5	0 225-228(e)	70
H	Cl	H	C_6H_5	0 351-354(n)	72
4-Cl	I	H	C_6H_5	0 287-289(b)	83
3-Cl	I	H	C_6H_5	0 260-265(a)	85
4-n- C_4H_9O	H	H	C_6H_5	0 328-332(a)	86
4-Isoamyloxy	H	H	C_6H_5	0 305-310(a)	83
2-I	H	H	C_6H_5	S 294-297(a)	78
H	I	H	C_6H_5	S 269-270(a)	81
2,3- $(CH_3)_2$	H	H	C_6H_5	S 327-330(a)	72
2,4- $(CH_3)_2$	H	H	C_6H_5	S 320-323(a)	74
H	Br	H	C_6H_5	S 218-222(a)	85
H	Cl	H	C_6H_5	S 317-320(a)	73
H	Br	Br	C_6H_5	S 168-172(a)	81
4-n- C_4H_9O	H	H	C_6H_5	S 300-305(c)	96
4-Isoamyloxy	H	H	C_6H_5	S 300-304(c)	90
2-Cl	I	H	C_6H_5	S 198-202(f)	85
3-Cl	I	H	C_6H_5	S 258-261(f)	77
4-Cl	H	H	1-Naphthyl	0 254-257(c)	80
4-Br	H	H	1-Naphthyl	0 265-269(c)	98
4-n- C_4H_9	H	H	1-Naphthyl	0 323-326(c)	79
4-Br	Br	H	C_6H_5	0 > 360(a)	90
4-Br	Br	H	1-Naphthyl	0 > 360(e)	85

- 18 -

229905 0

-24-

-18-

Fortsetzung der Tab. 9

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	y Schmb. °C	Ausbeute %
4-Br	Br	H	C ₆ H ₅	S 329-333(a)	87
4-Isoamyloxy	H	H	1-Naphthyl	O 308-312(c)	76
H	Cl	H	1-Naphthyl	O > 360(e)	72
H	Br	H	1-Naphthyl	O 223-227(e)	90
H	Br	Br	1-Naphthyl	O 215-219(a)	78
2-Cl	I	H	1-Naphthyl	O 210-215(b)	86
3-Cl	I	H	1-Naphthyl	O 257-262(c)	70
4-Cl	I	H	1-Naphthyl	O 301-305(f)	75

(a) n-Butanol

(b) Pyridin/H₂O

(c) Pyridin/Methanol

(d) Ethanol

(e) DMSO/H₂O(f) Dioxan/H₂O

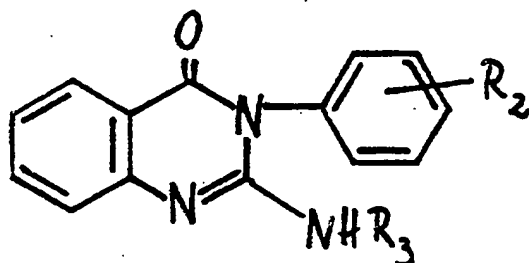
-19-

229905 0

- 25 -

- 19 -

Tab. 10

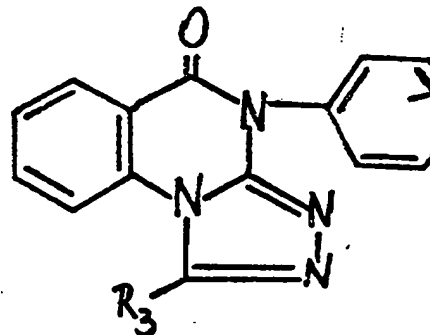


R_1	R_2	R_3	Hemmung der ACA %
H	p-OCH ₃	NH ₂	18
H	o,p-Di-CH ₃	NH ₂	43
H	m,p-Di-CH ₃	NH ₂	0
H	o,m-Di-CH ₃	N=C(CH ₃) ₂	52
I	H	N=C(CH ₃) ₂	14
H	H	N=CH-C ₆ H ₄ -Cl(p)	44
H	m,p-Di-CH ₃	N=CH-C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂ (p)	19
I	H	N=CH-C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂ (p)	11
H	p-I	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	18
I	H	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	28
H	o,m-Di-CH ₃	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	0
H	m,p-Di-CH ₃	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	33
H	o,p-Di-CH ₃	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	19

-26-

- 20 -

Tab. 11



R ₁	R ₂	R ₃	Hemmung der		
			ACA	PCA	%
H	m-I	H	38		
H	o,m-Di-CH ₃	H	38		
H	m,p-Di-CH ₃	H	12		
I	H	H	46		
H	m,p-Di-CH ₃	CH ₃	27		
I	H	CH ₃	20		
I	H	Ph	38		
H	H	OH	40	35	
H	o-F	OH		34	
H	m-F	OH		38	
H	m-Br	OH	37	80	
H	m-I	OH	34		
H	m-CH ₃	OH		30	
H	p-F	OH		29	
H	p-I	OH		40	
H	p-CH ₃	OH		52	
I	H	SH	0		
H	H	CH ₂ COOC ₂ H ₅		33	
H	o-C ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅		42	
H	m-F	CH ₂ COOC ₂ H ₅		39	
H	m-Br	CH ₂ COOC ₂ H ₅		45	
H	m-I	CH ₂ COOC ₂ H ₅	31		
H	m-OC ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅		26	
H	p-I	CH ₂ COOC ₂ H ₅		40	

- 21 -



Ec nomic Patent

Issued pursuant to § 6 para. 1 of the amending act to
the Patent Law

ISSN 0433-6461

(11) **1585 49**

Int.Cl.³

3(51) **C 07 D487/04**

PATENT AND INVENTION OFFICE

Published in the wording submitted by the applicant.

(21) WP C 07 D/ 2299 050

(22) 13 May 1981

(44) 19 Jan. 1983

(71) ACADEMY OF SCIENCES OF THE GDR, BERLIN; DD;

(72) KOTTKE, KARL, DR. RER. NAT.; KUEHMSTEDT, HANS, PROF. DR. SC. NAT.;

HAGEN, VOLKER, DR. RER. NAT. DEPL-CHEM.; RENNER, HELGA, DR. RER. NAT. DIPL.-BIOL.; DD;
SCHNITZLER, STEPHAN, DR. SC. MED.; DD;

(73) See (72)

(74) ADW der DDR [Academy of Sciences of the German Democratic Republic], WIRKSTOFFFORSCHUNG
[ACTIVE INGREDIENT RESEARCH], 1136 BERLIN, ALFRED-KOWALKE-STR. 4

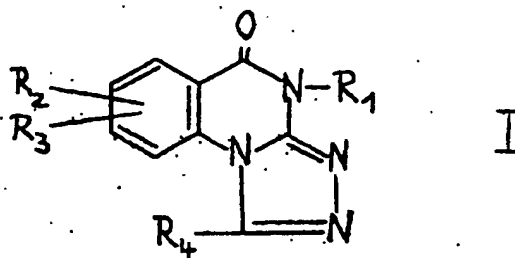
(54) **PROCESS FOR PREPARING 1,4,7,9- VARIOUSLY SUBSTITUTED
4,5-DIHYDRO-S-TRIAZOLO(4,3-A)QUINAZOLINE-5-ONES**

(57) The invention relates to patent DD-WP 139715. It relates to a process for preparing the above compounds of general formulas I and II. The object is to prepare biologically active 1,4,7,9-variously substituted 4,5-dihydro-s-triazolo(4,3-a)quinazoline-5-ones. The compounds are prepared according to the invention by reacting substituted 2-hydrazino-3,4-dihydroquinazoline-4-ones with optionally activated acid derivatives accompanied by oxidative cyclization and/or under melting conditions, or in organic solvents. The compounds of general formula I, II and their intermediates are potential diuretics and antianaphylactica. The preferred application for the invention is the pharmaceutical industry.

Process for Preparing 1,4,7,9-Variouly Substituted 4,5-Dihydro-s-Triazolo(4,3-a)Quinazoline-5-Ones

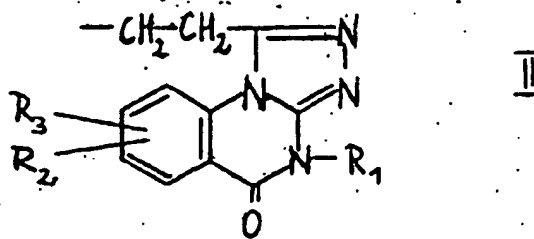
Scope of the Invention

The invention relates to a process for preparing 1,4,7,9-variously substituted 4,5-dihydro-s-triazolo(4,3-a)quinazoline-5-ones of formula I



in which

- R₁ = H, alkyl, aryl
- R₂, R₃ = H, alkyl, halogen, SH, OH, O-alkyl, S-alkyl
- R₄ = H, alkyl, halogen alkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl, SO₂-alkyl, NH₂, SCN, aryl, (CH₂)_n-COO-alkyl (n = 0 ... 2) and II



Said compounds include those having diuretic and antianaphylactic properties. The invention can be used in the pharmaceutical industry.

Description of the Prior-Art Technical Solutions

4,5-dihydro-s-triazolo(4,3-a)quinazoline-5-ones are prepared

by reacting 2-hydrazino-3,4-dihydroquinazoline-4-ones with optionally activated acid derivatives accompanied by oxidative cyclization and/or under melting conditions, or in organic solvents (DD-WP 139 715)).

It is generally known that heterocyclic hydrazino compounds whose hydrazino group is located in the vicinity of the cyclic nitrogen atom react with bromocyan, thiophosgene, phenyl cyanic acid esters, dicarboxylic acid esters, halogen-substituted carboxylic acid halogenides, and carboxylic acids with the incorporation of a 1,2,4-triazol ring (Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, vol. X/2, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag, 1967;

DE OS 2,444,510, CA 78, 159695 n (1973)

DE OS 2,220,694, CA 78, 84418 p (1973)

DE OS 2,220,716, CA 78, 29844 z (1973)

DE OS 2,220,612, CA 78, 29839 b (1973)

US 4,141,902, CA 91, 5253 g (1979)

Japan Kokai 74 134 639, CA 82, 171102 g (1975)

DD-WP 1 26 390, see Westphal, C., et al.

Pharmazie 32, 687 (1977)).

The dicarboxylic acid esters can result with hydrazinoheterocyclic compounds and heterocyclically disubstituted alkane derivatives (Potts, K.T., and H. R. Burton, *J. org. Chemistry* 31, 251 (1966); Westphal, G., et al., loc. cit.).

Carboxylic acids can also react with hydrazinoheterocyclic compounds to form the corresponding acyl derivatives (Birr, E., and W. Walther, *Chem. Ber.* 86, 1401 (1953); Potts, K. T., and E. G. Brügel, *J. org. Chemistry* 35, 3448 (1970)).

Hydroxytriazolo heterocyclic compounds can also be obtained by oxidizing triazolo heterocyclic compounds with selenium dioxide in nitrobenzene (Iwao, M., and T. Kuraishi, *J. Heterocycl. Chem.* 13, 639 (1976).

It is generally known that alkylmercapto compounds can be oxidized from heterocyclic compounds to form sulfones, without the need for desulfurization (Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, vol. IX, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag, 1955; Postowski, I. J., et al., *Chem. pharmaz. Journal* (in Russian) 1980, 50. Some 2-alkylsulfonyl-3- α -naphthyl-3,4-dihydroquinazoline-4-ones have been discussed in the literature (Rao, R. P., B. Sharma and Z. Zaidi, *Acta Ciencia Indica* 4, 254 (1978)). It is also known that 2-hydrazino-3-amino-3,4-dihydroquinazoline-4-ones react with 1,2-diketones to form tetrazepinoquinazoline-4-one derivatives (Singh, V. K., and K. C. Joshi, *J. Indian chem. soc.* 55, 928 (1978); see Gupta, C. N., A. P. Bhaduri, and N. M. Khanna, *J. med. chem.* 11, 392 (1968)). They allegedly have central nervous system activity. 4-unsubstituted 4,5-dihydro-s-triazolo(4,3-a)quinazoline-5-ones prepared from 2-hydrazino-3,4-dihydroquinazoline-4-one using various reagents are stabilizers for photographic emulsions (UK patent 874,204). Tetrazolo(1,5-a)quinazoline-5-ones have been reported on widely in recent years. They are alleged to have bronchodilatory, antianaphylactic, fungicidal, bactericidal, antiinflammatory, and analgesic effects.

(DE OS 2,539,396, CA 85, 5681 n (1976);

Japan Kokai 78 37 695, CA 89, 146 922 m (1978);

US 4,085,213, CA 89, 197 582 h (1978);

US 4,085,212, CA 89, 197 583 j (1978);

Japan Kokai 77 23 097, CA 88, 70478 c (1978);

Japan Kokai 78 12 893, CA 89, 43477 r (1978))

In addition, a number of antihypertensive and antirheumatic triazoloquinazolines and triazoloquinazolones that are isomers of the compounds of general formula I but are differently attached have been prepared recently

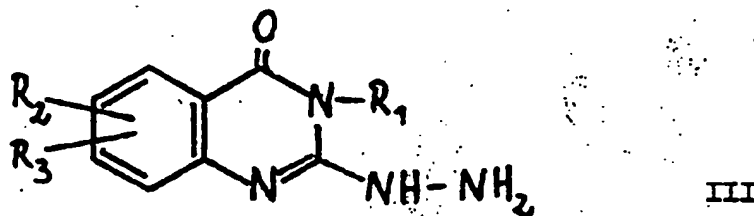
(Enany, M. El, and S. Botrom, *Pharmazie* 36, 62 (1981);
 Leistner, S., and G. Wagner, *Pharmazie* 35, 582 (1980);
 Japan Kokai 76 100 098, CA 86, 121 364 j (1977);
 US 3,850,932, CA 82, 140 175 d (1975);
 Wagner, E. R., *J. org. Chemistry* 38, 2976 (1973);
 Twomey, D., *Proc. R. Ir. Acad.* 76, 79 (1976), CA 85, 46579 d (1976);
 Sutherland, D. R., and G. Tennant, *J. chem. Soc. Perkin Trans* 4, 534 (1974);
 DE OS 2,508,333, CA 83, 206322 d (1975)).
 4-aryl-4,5-dihydro-s-triazolo(4,3-a)quinazoline-5-ones exhibit diuretic and antianaphylactic effects, although the dose-effect relationship is not fully clear (Görres, E., et al., *Pharmazie* 34, 330 (1979); Renner, H., et al., *Pharmazie* 35, 802 (1980)).

Object of the Invention

The object of the invention is to prepare biologically active 1,4,7,9-variously substituted 4,5-dihydro-s-triazolo(4,3-a)quinazoline-5-ones (I) and compounds of the general equation (II).

Description of the Nature of the Invention

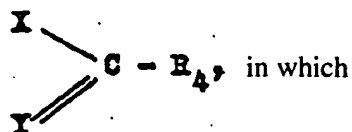
In the invention, compounds of formulas I and II are prepared by reacting 2-hydrazino-3,4-dihydroquinazoline-4-ones of general formula III,



in which R₁ = H, alkyl, aryl (substituted)

R₂, R₃ = H, halogen, alkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl

with optionally activated acid derivatives of the formula



x = H, OH, halogen, O-alkyl, OOC-CH₃, NH₂

y = O, S, (OC₂H₅)₂, aryl-N=,

R₄ = H, alkyl, aryl, O-alkyl, (CH₂)_n-COO-alkyl (n = 0...2), halogen, halogenalkyl, NH₂, and
(x, R₄) = O, S

under melting conditions and/or oxidative cyclization or in organic solvents, preferably under reflux conditions. The compounds (I, R₄ = alkyl) can be obtained by reacting the compounds of III with carboxylic acids (C_nH_{2n+1} COOH; n = 0...2) under reflux conditions (Tables 1, 2). With butyric acid and valeric acid under reflux conditions, only the corresponding 2-acylhydrazino-3-aryl-3,4-dihydroquinazoline-4-ones are obtained from the compounds of III (Table 3). The reaction of the compounds of III with acid halogenides (C_n H_{2n+1} COCl) in the corresponding acids as solvents (e.g., butyric acid chloride in butyric acid) proceeds very rapidly, but with good yields

to form the compounds (I, R_4 = alkyl, Tables 2, 4). Halogen-substituted carboxylic acid halogenides can be reacted under reflux with the compounds of III in the corresponding unsubstituted carboxylic acids as solvents (e.g., 2-chloropropionic acid chloride in propionic acid) to form the compounds (I, R_4 = halogenalkyl, Tables 2, 4). The halogen-substituted carboxylic acid halogenides react more rapidly than the unsubstituted carboxylic acids with the compounds of III; reacylations do not occur. Substance mixtures are not obtained.

The compounds of type (I, R_4 = SH) can be obtained in tetrahydrofuran with thiophosgene from the compounds of III at very rapid rates of reaction and very good yields (Tables 1, 2).

As described in the main invention, the compounds (I, R_4 -alkyl) are synthesized (Tables 1, 5).

The compounds (I, R_4 = $-\text{SO}_2$ -alkyl) are prepared through the oxidation of the compounds (I, R_4 = S-alkyl) with H_2O_2 or KMnO_4 in glacial acetic acid at a water bath temperature (Table 6). The reaction of the compounds of III with bromocyan in methanol under reflux to produce compounds of type (I, R_4 = NH_2) proceeds with very good yields. Dicarboxylic acid dialkyl esters (x = 0-alkyl; y = O; R_4 = $(\text{CH}_2)_n\text{-COO-alkyl}$; n = 0-2) exhibit various behaviors upon reaction with an excess of the compounds of III under reflux.

When oxalic acid diethyl esters or malonic acid diethyl esters are reacted with the compounds of III, only the compounds (I, R_4 = COOC_2H_5 or R_4 = $\text{CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$, Tables 1, 2, 7) are obtained, as recited in the main invention. In the reaction of the compounds of III with succinic acid diethyl ester, compounds of the type (I, R_4 = $(\text{CH}_2)_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$)

- 7 -

or compounds of type II (Table 8) result, depending on the o-, m-, or p-substitution on the aryl group R_1 .

The compounds listed in Table 9 ($x, R_4 = S$; $y = \text{aryl-N=}$) are obtained as described in the main invention. As described in the main invention, they can be converted by applying heat to form the compounds ($I, R_4 = SH$). The corresponding semicarbazide derivatives ($x, R_4 = O$; $y = \text{aryl-N=}$) are obtained by reacting the compounds of III under reflux with aryl isocyanates in benzene as the solvent (Table 9). However, the semicarbazide derivatives cannot be converted to the compounds ($I, R_4 = OH$) by heating.

Tables 10 and 11 contain the structures that are tested with rats, either with active or passive cutaneous anaphylaxis. It can be concluded that pronounced antianaphylactic effects are observed in some representatives upon local application (PCA) and oral application (ACA), although it is quite apparent that no structure-effect relationships can be derived from results obtained thus far.

- 8 -

Examples of Reduction to Practice**1. Reaction of Hydrazino Compounds (III) with Carboxylic Acids**

5 g hydrazino derivate (III) was reacted under reflux conditions with 30 mL carboxylic acid ($C_nH_{2n+1}COOH$; $n = 0-4$) for 5 hours. The reaction solution was then diluted with ice water, and the precipitate was vacuum filtered and dried. The compounds (I, $R_4 = \text{alkyl}$) listed in Tables 1, 2, and 4 were obtained with formic acid, acetic acid, and propionic acid. The compounds listed in Table 3 were obtained upon reaction with butyric acid and valeric acid.

2. Reaction of Hydrazino Compounds (III) with Arylhalogenides in the Corresponding Carboxylic Acids

0.01 moles hydrazino derivate (III) was dissolved in 10 mL carboxylic acid ($C_nH_{2n+1}COOH$; $n = 1-4$) and mixed with 0.01 moles carboxylic acid chloride (for example, 10 mL valeric acid and 0.6 g valeric acid chloride). The reaction mixture was heated under reflux and then placed in ice water. The precipitated substance was vacuum-filtered, dried, and recrystallized (Tables 2, 4; I, $R_4 = \text{alkyl, halogen alkyl}$).

3. Reaction of the Hydrazino Derivatives (III) with Thiophosgene

0.01 moles III were ground to a fine consistency, dissolved in 20 mL hot tetrahydrofuran, suspended, and added to a solution of 0.83 mL thiophosgene in 20 mL tetrahydrofuran under reflux. The red solution, which initially was clear, began to boil, and after about 10 minutes the mercaptan precipitated. (I, $R_4 = SH$; Tables 1, 2).

4. Oxidation of the Thioether (I, R₄ = S-Alkyl) to Sulfones (I, R₄ = SO₂-Alkyl)

- a.) 0.16 moles thioether (Table 5) was suspended/dissolved in 100 mL glacial acetic acid. 20 mL H₂O₂ were added, and the reaction mixture was heated 4 h under reflux in a water bath. When the reaction mixture was cooled, the compounds (I, R₄ = SO₂-alkyl) precipitated out (Table 6).
- b.) 0.16 moles thioether was dissolved/suspended in 100 mL glacial acetic acid, 0.5 g KMnO₄ was added, and the reaction mixture was agitated for 2 h. The reaction mixture was diluted with 50 mL water and then bleached with a sodium hydrogen sulfite solution. The precipitate was vacuum filtered, dried, and recrystallized.

5. Reaction of the Hydrazino Derivatives (III) with Bromocyan

0.01 moles III was finely ground and dissolved/suspended in 50 mL methanol. 1.1 g bromocyan was added to this mixture and allowed to stand 1 h at room temperature. Then the mixture was heated in a water bath for 6 h under reflux. The cooled reaction solution was neutralized with sodium carbonate solution; the precipitate (I, R₄ = NH₂) was vacuum filtered, washed with water, dried, and recrystallized (Table 1).

6. Reaction of the Hydrazino Derivatives (III) with Dicarboxylic Acid Dialkyl Ester

- a.) 0.01 moles hydrazino derivative (III) was covered with a layer of a small amount of oxalic acid diethyl ester or malonic acid diethyl ester and heated in a metal bath at 180°C for 5 h under reflux. Then the same amount of methanol was added to the reaction mixture, and the precipitated

- 10 -

~~-23-~~

compounds were drawn off by means of vacuum filtration. They were washed, dried and recrystallized with methanol. The compounds (I, $R_4 = (CH_2)_n-COO-alkyl$; $n = 0, 1$; Tables 1, 2, 7) resulted exclusively.

- b.) 0.01 moles hydrazino derivate (III) was covered with a layer comprising a small amount of succinic acid diethyl ester and reacted as described above in a.). The reaction mixture was then cooled to $-20^{\circ}C$, and precipitate 1 was isolated by vacuum filtration. The filtrate was diluted with methanol, and precipitate 2 formed (Table 8). When there was an o-substitution on the aryl group R_1 of the compounds of III, compounds of (II) resulted exclusively. When there was an m-substitution on the aryl group R_1 of the compounds of III, the compounds (I, $R_4=CH_2-CH_2-COO-alkyl$) resulted exclusively. When there was a p-substitution on the aryl group R_1 of the compounds of III, precipitate 1 resulted from the compounds (I, $(CH_2)_2-COO alkyl$), and precipitate 2 resulted from the compounds of II.

7. Reaction of the Hydrazino Derivates (III) with Aryl Isocyanates

0.01 moles hydrazino derivative (III) were heated with 0.01 moles aryl isocyanate in 20–30 mL benzene for 1 hour under reflux. After the reaction solution cooled, the precipitate was vacuum-filtered, dried and recrystallized (Table 9).

8. Tests for Antianaphylactic Effects

a.) Passive Cutaneous Anaphylaxis (PCA)

All experiments were performed on female Wista rats weighing 150–200 g. PCA was performed using the Ovary method (Ovary, Z., *Methods med. Res.* 10, 158 (1964) with antisera obtained as adjuvant by immunizing rats with ovalbumin and bordetella pertussis vaccine (per Mota, I., *Immunology* 7, 681 (1964).

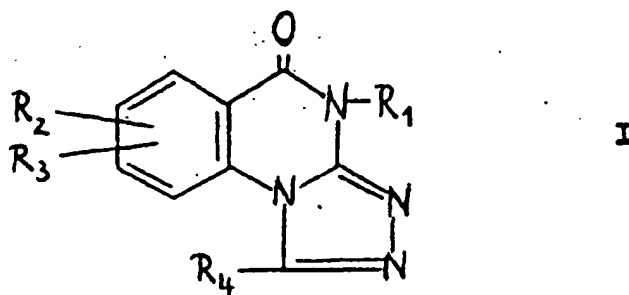
Passive sensitization was performed using a antiserum concentration that produced a color spot 12 to 15 mm in diameter in control animals after a latency period of 48 hours. The antigen and test substance were applied together i.c. The animals were sacrificed after a reaction time of 30 min., and the color spots were measured. A possible inhibitory effect was examined on each of 6 rats.

b.) Active Cutaneous Anaphylaxis (ACA)

A method described by Herzig et al. (Herzig, D. J., P. R. Schumann, E. J. Kusner, L. Robichaud, R. E. Giles, B. Dubnick, M. v. Strandtmann, S. Klutchko, M. P. Cohen, and J. Shavel, jr. in *Immunopharmacology*, M. E. Rosenthale and H. C. Mansman (eds.), New York, Toronto, London, Sydney: Spectrum Publ., 1975. p. 103) was modified slightly. On the 14th day after immunization, Evans blue was administered to the rats i.v., and immediately thereafter 5 µg ovalbumin was injected i.c. to each rat at three locations on one side of the shaved back. After 20 min. the substance to be tested was administered orally. After 30 min. the antigen was injected on the collateral side of the back, so that the control and test spots could be compared directly after an additional 20 min.

What is claimed is:

A process for preparing 1,4,7,9-variously substituted 4,5-dihydro-s-triazolo(4,3-a)quinazoline-5-ones of formula I

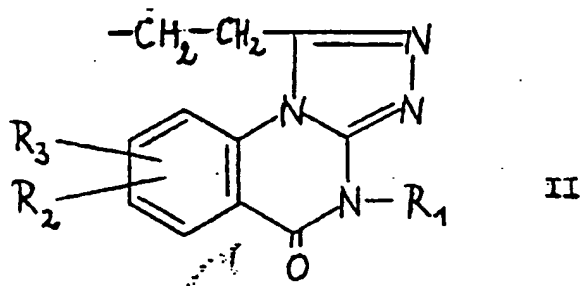


in which

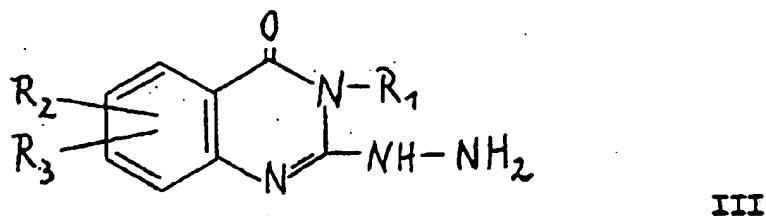
R_1 = H, alkyl, aryl

R_2, R_3 = H, alkyl, halogen, SH, OH, O-alkyl, S-alkyl

R_4 = H, alkyl, halogenalkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl, SO_2 -alkyl, NH_2 , SCN, aryl, $(CH_2)_n-COO$ -alkyl ($n = 0 \dots 2$) or group II



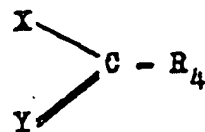
wherein compounds of formula III,



in which R_1 = H, alkyl, aryl,

R_2, R_3 = H, halogen, alkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl

are reacted with derivatives of formula



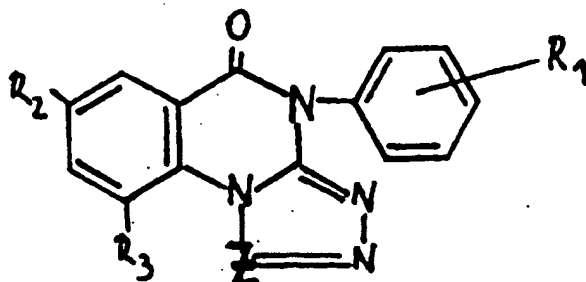
where X, Y, R₄ have the meanings stated below,

Example	X	Y	R ₄
Formic acid	OH	O	H
Orthoformic acid ester	OC ₂ H ₅	(OC ₂ H ₅) ₂	H
Acetic acid anhydride	OOC-CH ₃	O	CH ₃
Acetaldehyde	H	O	CH ₃
Acetyl chloride	Cl	O	CH ₃
Benzoyl chloride	Cl	O	C ₆ H ₅
Benzaldehyde	H	O	C ₆ H ₅
Urea	NH ₂	O	NH ₂
Chloroformic acid ester	Cl	O	O-alkyl
Carbon disulfide	(X,R ₄) =S	S	
Phenyl mustard oil	(X,R ₄) =S	C ₆ H ₅ -N==	
Dicarboxylic acid ester	O-alkyl	O	(CH ₂) _n -COO-alkyl (n=0...2)
Carboxylic acids	OH	O	Alkyl
C _n H _{2n+1} COCl (n = 0...3)			
Carboxylic acid halogenides	Cl	O	Alkyl, Halogen-alkyl
C _n H _{2n+1} COCl (n = 0...3)			
Thiophosgene	Cl	S	Cl
Halogen cyan	halogen	(Y,R ₄)	
Aryl isocyanates	(X,R ₄) =O	Aryl-N=	
Aryl isothiocyanates	(X,R ₄) =S	Aryl-N=	

under melting conditions and/or oxidative cyclization or in organic solvents, preferably under reflux conditions.

See 13 pages of tables.

Table 1

R₂, R₃=H

R ₁	Z	Melt. Range °C	Yield %
3- CH ₃	CH	255-259(a)	94
	C-CH ₃	274-277(a)	60
	C-OH	321-322(a)	92
	C-SH	308-311(a)	98
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	207-211(a)	58
2- C ₂ H ₅ O-	CH	198-202(a)	98
	C-CH ₃	262-265(b)	53
	C-OH	324-327(a)	87
	C-SH	279-282(a)	74
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	180-182(a)	20
3- C ₂ H ₅ O-	CH	238-242(a)	98
	C-CH ₃	280-282(a)	46
	C-SH	316-317(c)	58
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	223-225(a)	82
4-n-C ₄ H ₉ O-	CH	255-256(a)	78
	C-CH ₃	296-298(a)	84
	C-OH	323-327(a)	97
	C-SH	303-305(d)	87
4-iso-C ₅ H ₁₁ O- (4-isoamyloxy-)	CH	228-230(a)	87
	C-CH ₃	278-280(a)	80
	C-OH	303-305(e)	93
	C-SH	297-302(d)	90

Table 1, Cont.

R ₁	Z	Melt. Range °C	Yield %
2,4-(CH ₃) ₂	CH	203-205(a)	86
	C-CH ₃	251-253(a)	87
	C-OH	292-294(a)	93
	C-SH	319-322(a)	97
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	187-190(a)	72
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	189-192(a)	84
	C-CH ₂ -Cl	208-209(a)	50
2,3-(CH ₃) ₂	-C-CH ₂ -Cl	239-243(a)	83
	-C-SH	314-319(a)	96
	-C-S- C ₂ H ₅	140-143(b)	86
	-C-S-n- C ₃ H ₇	181-185(b)	83
3,4-(CH ₃) ₂	CH	282-284(a)	85
	C-CH ₃	284-285(a)	87
	C-OH	310-312(a)	90
	C-SH	325-328(a)	85
	C-S- C ₂ H ₅	221-222(b)	50
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	213-214(f)	30
4-Cl	C-NH ₂	328-332(b)	95
4-Br	C-NH ₂	>310 decomp. (b)	98

(a) n-butanol

(b) Ethanol

(c) Pyridine/methanol

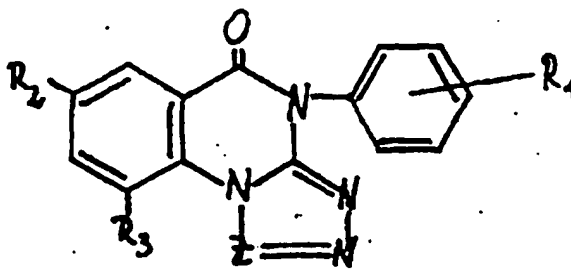
(d) Glacial acetic acid

(e) Dioxane

(f) DMSO

(g) Benzene

Table 2



R ₁	R ₂	R ₃	Z	Melt. Range °C	Yield %
H	Cl	H	CH	304-306(a)	84
			C-CH ₃	320-324(a)	74
			C-OH	343-347(a)	72
			C-SH	205-210(a)	69
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	128-130(b)	55
			C-COOC ₂ H ₅	93-95(b)	50
			C-NH ₂	312-316(a)	95
			C-C ₂ H ₅	264-266(c)	76
			C-CHCl-CH ₃	130-133(c)	74
			C-CH ₂ -Cl	220-224(c)	83
			C-n-C ₃ H ₇	100-102(c)	78
			C-n-C ₄ H ₉	115-118(c)	75
H	Br	H	CH	248-254(a)	64
			C-CH ₃	255-258(a)	90
			C-OH	247-252(a)	85
			C-SH	262-265(a)	94
			C-COOC ₂ H ₅	217-220(a)	47
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	193-198(a)	54
			C-NH ₂	333-336(a)	98
			C-C ₂ H ₅	260-263(c)	76
			C-CHCl-CH ₃	114-117(c)	70
			C-CH ₂ -Cl	227-230(c)	85
			C-n-C ₃ H ₇	118-122(c)	78
			C-n-C ₄ H ₉	112-114(c)	79

Table 2, Cont.

R ₁	R ₂	R ₃	Z	Melt. Range °C	Yield %
H	Br	Br	C-CH ₃	270-273(a)	82
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	360(b)	51
			C-OH	343-347(a)	91
			C-C ₂ H ₅	135-138(c)	66
			C-n-C ₃ H ₇	93-97(c)	80
			C-n-C ₄ H ₉	76-80(c)	85
4-Br	Br		CH	303-307(a)	85
		C-CH ₃	357-360(a)	95	
		C-SH	308-311(a)	88	
		C-COOC ₂ H ₅	112-116(c)	60	
		C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	125-128(c)	57	
		C-NH ₂	336-338(a)	95	
		C-C ₂ H ₅	255-260(c)	83	
		C-n-C ₄ H ₉	130-134(c)	78	
		C-CH ₂ -Cl	241-244(c)	75	
		C-CHCl- CH ₃	185-189(c)	80	
3-I	H	H	C-OH	267-271(a)	78
4-I			C-OH	360(a)	90
2-I			C-SH	302-307(a)	81
4-I			C-SH	226-228(a)	83
3-I			C-n-C ₃ H ₇	232-234(a)	88
4-I			C-n-C ₄ H ₉	238-240(a)	75
2-I			CH	215-220(a)	63
3-I			CH	310-317(a)	93
4-I			CH	286-290(a)	98
3-I			C-CH ₃	267-270(a)	99
3-I	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	208-211(a)	72		
4-I	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	243-247(a)	46		
H	I	H	CH	336-339(a)	95
			C-CH ₃	265-268(a)	100
			C-OH	277-281(a)	90

Table 2, Cont.

R ₁	R ₂	R ₃	Z	Melt. Range °C	Yield %
H	I	H	C-SH	227-259(a)	80
			C-C ₆ H ₅	292-295(a)	85
			C-COOC ₂ H ₅	296-298(a)	65
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	194-197(a)	33
2-Cl			CH	218-221(c)	76
3-Cl			CH	220-225(c)	65
4-Cl			CH	218-281(d)	64
2-Cl			C-CH ₃	199-203(c)	76
3-Cl			C-CH ₃	246-249(c)	76
4-Cl	I	H	C-CH ₃	295-298(b)	55
2-Cl			C-OH	219-221(a)	75
3-Cl			C-OH	243-246(b)	78
2-Cl			C-SH	266-269(c)	77
3-Cl			C-SH	254-256(c)	80

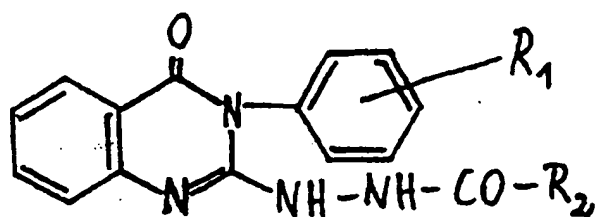
(a) n-butanol

(b) DMSO/H₂O

(c) Glacial acetic acid

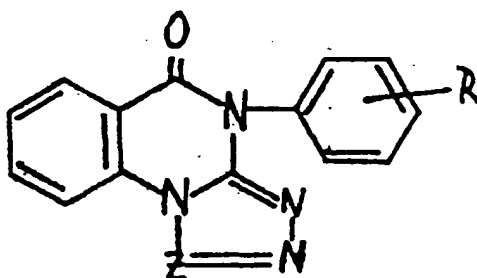
(d) Dioxane

Table 3



R ₁	R ₂	Melt. Range °C (Ethanol)	Yield %
4-CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	262-264	64
4-Cl	CH ₃ (CH ₂) ₂	225-226	65
4-CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	220-222	50
4-Cl	CH ₃ (CH ₂) ₂	223-225	76

Table 4

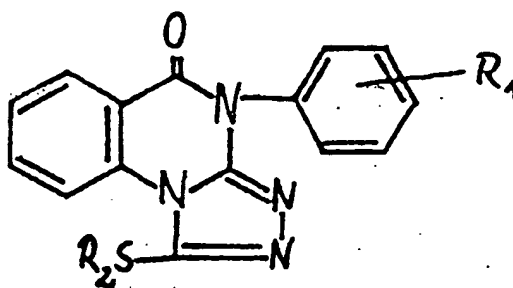


R	Z	Melt. Range °C	Yield %
3-Cl	C-C ₂ H ₅	239-241(a)	63
4-Cl	C-C ₂ H ₅	267-269(a)	94
2-Cl	C-n-C ₃ H ₇	243-244(a)	71
3-Cl	C-n-C ₃ H ₇	218-221(b)	94
4-Cl	C-n-C ₃ H ₇	233-234(b)	98
4-CH ₃	C-C ₂ H ₅	246-249(c)	85
4-Cl	C-CH ₂ -Cl	246-252(b)	76
4-F	C-n-C ₄ H ₉	205-206(c)	60

Table 4, Cont.

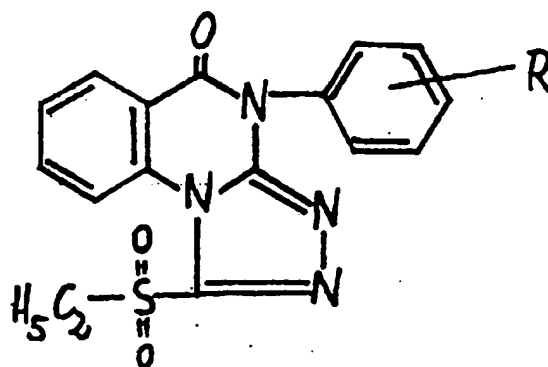
R ₁	Z	Melt. Range °C	Yield %
4-F	C-C ₆ H ₅	210-215(d)	79
4-CH ₃ O	C-n-C ₄ H ₉	203-205(c)	96
4-CH ₃ O	C-n-C ₃ H ₇	246-248(c)	94
(a) Glacial acetic acid		(c) Ethanol	
(b) n-butanol		(d) Methanol	

Table 5



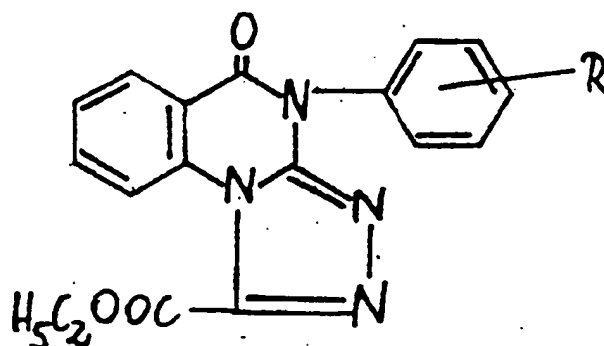
R ₁	R ₂	Melt. Range °C (Ethanol)	Yield %
4-Br	C ₂ H ₅	204-209	50
4-Cl	C ₂ H ₅	239-240	63
4-CH ₃	C ₂ H ₅	203-205	40
2-CH ₃	C ₂ H ₅	175-177	40
2-CH ₃ O	C ₂ H ₅	207-208	35
4-Cl	n-C ₃ H ₇	174-175	48
4-CH ₃ O	n-C ₃ H ₇	175-176	40
4-CH ₃	n-C ₃ H ₇	188-189	30
2-CH ₃	n-C ₃ H ₇	175-177	53
3-CH ₃ O	n-C ₃ H ₇	173-175	55
4-CH ₃	n-C ₄ H ₉	189-190	60
3-CH ₃ O	n-C ₄ H ₉	164-165	30

Table 6



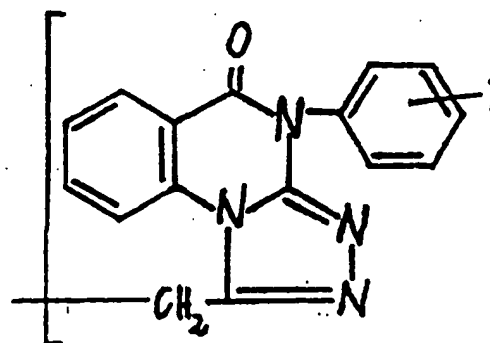
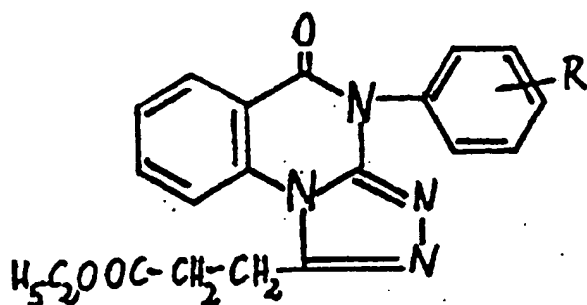
R	Melt. Range °C (Ethanol)	Yield %
4-Cl	212-213	60
4-Br	226-227	56
4-F	247-248	62

Table 7



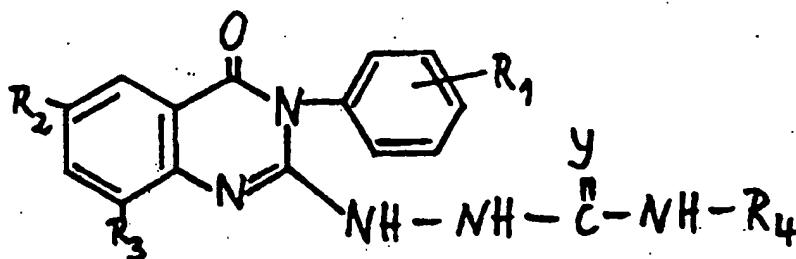
R	Melt. Range °C (n-Butanol)	Yield %
4-CH ₃	245-252	72
4-Cl	220-223	66
4-Br	225-228	56
4-CH ₃ O	226-230	78
2-CH ₃	142-143	43
2-Cl	164-168	49

Table 8



R	Melt. Range °C (Dioxane)	Yield	Melt. Range °C	Yield %
H	>360	49	>360 (n-butanol)	4
4-CH ₃	>360	27	258-262 (Dioxane/H ₂ O)	7
4-Cl	>360	31	207-211 (Benzene/petroleum ether)	8
4-Br	>360	23	212-218 (n-butanol)	12
2-Cl	-	-	287-289 (n-butanol)	65
2-Br	-	-	216-218 (Dioxane/H ₂ O)	46
3-Cl	>325	32	-	-
3-CH ₃ O	>360	26	-	-

Table 9



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	y	Melt. Range °C	Yield %
4-Cl	H	H	C ₆ H ₅	0	217-220(b)	91
4-Br	H	H	C ₆ H ₅	0	338-341(d)	90
H	Br	H	C ₆ H ₅	0	224-229(e)	87
H	Br	Br	C ₆ H ₅	0	225-228(e)	70
H	Cl	H	C ₆ H ₅	0	351-354(n)	72
4-Cl	I	H	C ₆ H ₅	0	287-289(b)	83
3-Cl	I	H	C ₆ H ₅	0	260-265(a)	85
4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	C ₆ H ₅	0	328-332(a)	86
4-Isoamyloxy	H	H	C ₆ H ₅	0	305-310(a)	83
2-I	H	H	C ₆ H ₅	S	294-297(a)	78
H	I	H	C ₆ H ₅	S	269-270(a)	81
2,3-(CH ₃) ₂	H	H	C ₆ H ₅	S	327-330(a)	72
2,4-(CH ₃) ₂	H	H	C ₆ H ₅	S	320-323(a)	74
H	Br	H	C ₆ H ₅	S	218-222(a)	85
H	Cl	H	C ₆ H ₅	S	317-320(a)	73
H	Br	Br	C ₆ H ₅	S	168-172(a)	81
4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	C ₆ H ₅	S	300-305(c)	96
4-Isoamyloxy	H	H	C ₆ H ₅	S	300-304(c)	90
2-Cl	I	H	C ₆ H ₅	S	198-202(f)	85
3-Cl	I	H	C ₆ H ₅	S	258-261(f)	77
4-Cl	H	H	1-Naphthyl	0	254-257(c)	80
4-Br	H	H	1-Naphthyl	0	265-269(c)	98
4-n-C ₄ H ₉	H	H	1-Naphthyl	0	323-326(c)	79
4-Br	Br	H	C ₆ H ₅	0	>360(a)	90
4-Br	Br	H	1-Naphthyl	0	>360(e)	85

Table 9, Cont.

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	y	Melt. Range °C	Yield %
4-Br	Br	H	C ₆ H ₅	S	329-333(a)	87
4-Isoamyloxy	H	H	1-Naphthyl	O	308-312(c)	76
H	Cl	H	1-Naphthyl	O	>360(e)	72
H	Br	H	1-Naphthyl	O	223-227(e)	90
H	Br	Br	1-Naphthyl	O	215-219(e)	78
2-Cl	I	H	1-Naphthyl	O	210-215(b)	86
3-Cl	I	H	1-Naphthyl	O	257-262(c)	70
4-Cl	I	H	1-Naphthyl	O	301-305(f)	75

(a) n-butanol

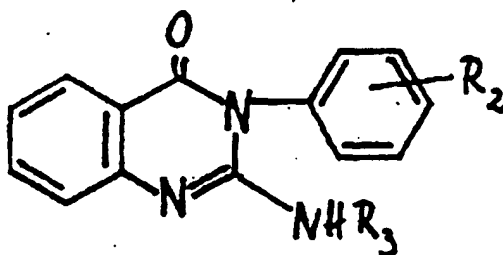
(b) Pyridine/H₂O

(c) Pyridine/Methanol

(d) Ethanol

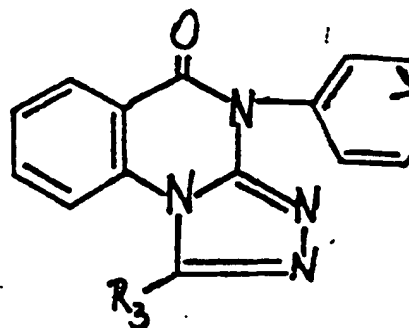
(e) DMSO/H₂O(f) Dioxane/H₂O

Table 10



R ₁	R ₂	R ₃	Inhibition of ACA %
H	p-OCH ₃	NH ₂	18
H	o, p-Di-CH ₃	NH ₂	43
H	m, p-Di-CH ₃	NH ₂	0
H	o, m-Di-CH ₃	N=C(CH ₃) ₂	52
I	H	N=C(CH ₃) ₂	14
H	H	N=CH-C ₆ H ₄ -Cl(p)	44
H	m, p-Di-CH ₃	N=CH-C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂ (p)	19
I	H	N=CH-C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂ (p)	11
H	p-I	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	18
I	H	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	28
H	o, m-Di-CH ₃	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	0
H	m, p-Di-CH ₃	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	33
H	o, p-Di-CH ₃	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	19

Table 11



R ₁	R ₂	R ₃	Inhibition of	
			ACA %	PCA %
H	m-I	H	38	
H	o, m-Di-CH ₃	H	38	
H	m, p-Di-CH ₃	H	12	
I	H	H	46	
H	m, p-Di-CH ₃	CH ₃	27	
I	H	CH ₃	20	
I	H	Ph	38	
H	H	OH	40	35
H	O-F	OH		34
H	m-F	OH		38
H	m-Br	OH	37	80
H	m-I	OH	34	
H	m-CH ₃	OH		30
H	p-F	OH		29
H	p-I	OH		40
H	p-CH ₃	OH		52
I	H	OH	0	
H	H	CH ₂ COOC ₂ H ₅		33
H	o-C ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅		42
H	m-F	CH ₂ COOC ₂ H ₅		39
H	m-Br	CH ₂ COOC ₂ H ₅		45
H	m-I	CH ₂ COOC ₂ H ₅	31	
H	m-OC ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅		26
H	p-I	CH ₂ COOC ₂ H ₅		40